Untersuchungen zum Wesen des Phänomens "Antianaphylaxie"

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Eva Batsch, geb. Köhler

Saarbrücken

1972

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

UNTERSUCHUNGEN ZUM WESEN DES PHÄNOMENS " ANTIANAPHYLAXIE "

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Eva Batsch, geb. Köhler

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündliche Prüfung am 23. 2. 1972

GLIEDERUNG der Arbeit

A Geschichte der Entdeckung des Phänomens "Antianaphylaxie" und seiner bisherigen wissenschaftlichen Deutung.

B Eigene Untersuchungen zum Wesen des Phänomens "Antianaphylaxie".

I Darstellung des theoretischen Ausgangspunktes der durchgeführten Einzeluntersuchungen.

II Beschreibung und Wertung dieser Einzeluntersuchungen.

C Schlußfolgerung aus den Untersuchungen für die Erklärung des Phänomens "Antianaphylaxie".

A

Geschichte der Entdeckung des Phänomens "Antianaphylaxie" und seiner bisherigen wissenschaftlichen Deutung.

Ganz allgemein wird unter "Allergie" eine veränderte Reaktionslage des Organismus in zeitlicher, quantitativer und qualitativer Hinsicht verstanden; D ö r r [1] sieht die Allergie lediglich als eine gegenüber der Norm veränderte Reaktionslage des Organismus an, die durch die Gegenwart spezifischer Antikörper verursacht wird. "Anaphylaxie" ist Allergie, die durch experimentell gesetzte Sensibilisierung - also vorwiegend im Tierversuch - hervorgerufen wird. Unter "Antianaphylaxie" ist die Areaktivität des Organismus nach überstandenem anaphylaktischem Schock in Bezug auf das homologe spezifische Antigen zu verstehen. Die Entdeckung und Deutung des Phänomens der "Antianaphylaxie" folgt aus der Entdeckung des komplementären Phänomens der "Anaphylaxie" bzw. "Allergie" und läßt sich daher anhand von deren Geschichte am besten entwickeln.
Die Geschichte der Allergie [2] zeigt, daß die Symptome der Krankheitsbilder, die man heute unter dem Symptomenkomplex allergischer Erscheinungen zusammenfasst, bereits sehr früh beobachtet, deren kausale biochemische Vorgänge, sowie deren klinische Zuordnung jedoch erst relativ spät erkannt wurden. Schon im Altertum war bekannt, daß bestimmte Nahrungsmittel, die für die Mehrzahl der Menschen unschädlich sind, bei bestimmten Einzelpersonen seltsame Krankheitserscheinungen auslösen. Für diese Krankheitserscheinungen und die Disposition zu ihnen wurden die verschiedenartigsten Begriffe geprägt wie Idiosynkrasie, Dyskrasie usw., zu welchen in der Renaissance noch der Ausdruck Antipathie hinzukam. Im Mittelalter wurden

---

1) Allergie, in: Die Immunitätsforschung. Bd. VIII, passim.

2) Für die nachfolgende geschichtliche Darstellung sowie für die dort nicht speziell zitierten literarischen Quellen wird verwiesen auf: H a n s e n - W e r n e r , Lehrbuch der klinischen Allergie, S. 3 ff sowie auf: H. S c h a d e w a l d t . Zur Geschichte der experimentellen Anaphylaxie, in: Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 1987 ff ; d e r s .: Die Entdeckungsgeschichte der Anaphylaxie, in: Berl. Med. 14 (1963), 618 ff.

asthmatische Erscheinungen, allergische Hautreaktionen und allergische Schocksymptome wohl erstmals nicht mehr auf Nahrungsmittel, sondern auch auf inhalative Einflüsse zurückgeführt. Erwähnt seien hier das Bettfedernasthma und das "Rosenfieber". Man sah schädliche Gerüche für diese Krankheitsbilder als ursächlich an. Im 18. Jahrhundert verfasste J.H. C l o q u e t (1787 - 1840) eine "Lehre von den Gerüchen".

Fundamental für die Allergieforschung waren das Heufieber, die Serumkrankheit und die Anaphylaxie.

In der Geschichte des H e u f i e b e r s [3] standen zunächst deskriptive, zum Teil recht phantastische Momente im Vordergrund. Eine erste exakte klinische Beschreibung des Krankheitsbildes wurde von J. B o s t o c k (1773 - 1846) gegeben. Von allen Hypothesen, die sich im Laufe der Zeit herauskristallisierten, war diejenige von Ch. H. B l a c k l e y (1820 - 1900) richtungweisend, der allein in den Pollen die Ursache des Heufiebers erkannte. Endgültig bestätigten W.P. D u n b a r und C. P r a u s n i t z die Pollenätiologie durch zahlreiche Versuche an sich selbst. A. W o l f f - E i s n e r (1877 - 1948) definierte das Heufieber als "Überempfindlichkeitsreaktion" auf artfremdes Polleneiweiß.

Über die S e r u m k r a n k h e i t wurde eine umfassende Arbeit von F. B l i t t e r s d o r f verfasst [4]. Die etwa um 1900 herrschenden schweren Diphterie - und Scharlachepidemien bekämpfte man mit vorw iegend vom Pferd gewonnenen Sera, nachdem die ersten Versuche zur Behandlung der großen menschlichen Infektionskrankheiten um 1890 stattgefunden hatten. Als Nebenbefund hatte v. B e h r i n g 1893 nach Behandlung eines Mannes mit Tetanusserum nach Abklingen des Wundstarrkrampfes quaddelartige Hautreaktionen beobachtet. Auch nach Bluttransfusionen waren damals zunächst unerklärliche

---

3) vgl. dazu: H. S c h a d e w a l d t, Die Geschichte des Heufiebers in: Jahresber. Allergikerbund (1962), 55 ff.

4) vgl. F. B l i t t e r s d o r f , Zur Geschichte der Serumkrankheit, in: Sudhoffs Arch, Gesch. Med. 36 (1952) 149 ff.

Unverträglichkeitsreaktionen wie Dyspnoe, Urtikaria, Hautexantheme, sogar Todesfälle aufgetreten. Über die Ursache dieser Serumerkrankungen kursierten bald die verschiedensten Theorien. Die eigentliche Ursache wurde von P i r q u e t und S c h i c k 1903 entdeckt, und zwar in Gestalt einer Folgereaktion auf artfremdes Eiweiß: Nach Injektion artfremden Serums werden gegen dieses spezifische Antikörper gebildet; sobald die Antikörperproduktion ihren Höhepunkt erreicht hat, reagieren die Antikörper mit noch nicht resorbierten Resten des injizierten Serums - also mit Antigenen - und bilden toxische Substanzen; nach Reinjektion erfolgt die Antikörperbildung schneller - die Krankheitssymptomatik tritt schneller auf - so daß unter Umständen eine Sofortreaktion auftreten kann. Die Serumkrankheit tritt nicht nur durch Gabe von Fremdserum auf, sondern kann auch durch die verschiedensten Arzneimittel ausgelöst werden. Man rechnet sie heute ganz allgemein zu den Allergien, speziell zu den Arzneimittelallergien. Als Sonderform "Serumkrankheit" kommt ihr heute nur noch historische Bedeutung zu.

B l a c k l e y , D u n b a r und W o l f f - E i s n e r hatten das Fundament der wissenschaftlichen Allergieforschung geschaffen. Erst die Entdeckung der A n a p h y l a x i e führte weiter auf diesem Wege.

Schon im Altertum hatte man versucht, durch oft wiederholte Einnahme kleinster Mengen an sich tödlichen Gifts, sich dran zu gewöhnen bzw. unempfindlich zu werden (Arsen). Die Pockenschutzimpfung, entdeckt durch E. J e n n e r (1749 - 1822) machte ganz offensichtlich, daß Bakterien Toxine absondern, und daß man durch kleinste Gaben dieser Toxine - hier schon in intrakutaner Form - Unempfindlichkeit über einen bestimmten Zeitraum erreichen kann. Nicht zuletzt durch die Arbeiten von P. E h r l i c h wurde deutlich, daß nicht nur Bakterien eiweißhaltige Toxine produzieren, sondern daß es auch andere eiweißhaltige Toxine gibt, mit denen man unempfindlich, also "immun" machen kann.

Die ersten bahnbrechenden Tierversuche zur Entdeckung der Anaphylaxie wurden von C. R i c h e t (1850 - 1935) auf der Jacht des Prinzen Albert I. von Monacco gemacht. Albert I. hatte als großer Förderer der Wissenschaft ein eigens errichtetes

Schiffslaboratorium zur Verfügung gestellt. Einer Anzahl von Hunden wurde giftiges Aalserum injiziert und dabei beobachtet, daß nach jeder weiteren Injektion die Hunde schwerer erkrankten. Auch bei Injektion von Seeanemonenextrakten konnten R i c h e t und sein Mitarbeiter P. P o r t i e r die gleiche Beobachtung machen, nämlich, daß bei wiederholten Injektionen verstärkte Wirkung in der Krankheitssymptomatik eintrat. Der in der Geschichte der Medizin berühmt gewordene Hund "Neptune" verstarb nach einer dritten Injektion im Abstand von drei Wochen nach der Zweitinjektion unter schwersten Schockerscheinungen, Atemnot und gastrointestinaler Symptomatik. Dieses Phänomen wurde von R i c h e t als "Anaphylaxie" (d.H.: Schutzlosigkeit) bezeichnet [5]. Zunächst glaubte man noch, daß durch die wiederholten Injektionen das Tier eines 'Schutzmechanismus' beraubt worden sei. So entwickelte R i c h e t in der Folgezeit zur Erklärung des Phänomens der Anaphylaxie eine dualistische Theorie, wonach sich das wiederholt injizierte Gift (er nennt es "Toxin") mit einer im Organismus entstandenen, an sich ungiftigen Substanz (er nennt sie " Toxogenin ") zu einer toxischen Substanz (er nennt sie "Apotoxin") verbinde und dieser Mechanismus für das Phänomen der Anaphylaxie ursächlich sei. Daß aber in Wirklichkeit das Tier sensibilisiert worden war, wurde erst später erkannt. Das Phänomen als solches war schon im 18. und 19. Jahrhundert von mehreren Forschern, darunter F. M a g e n d i e (1783 - 1855) und L. v. K r e h l (1861 - 1937) beobachtet worden: daß nämlich nach mehrfacher parenteraler Injektion von Serum oder Milch heftige Reaktionen bzw. der Tod eintrat. Daß es sich beim K o c h ' schen Grundversuch (mehrere Tuberkulininjektionen) ebenfalls um Sensibilisierungsvorgänge handelte, wurde auch noch nicht richtig gedeutet. v. B e h r i n g nannte die gesteigerte Empfindlichkeit nach Mehrfachinjektion kleinster Dosen von Eiweißsubstanzen Überempfindlichkeit, ohne jedoch kausale Schlußfolgerungen zu ziehen. Damals wie heute wurde der Begriff "Anaphylaxie" akzeptiert, obgleich es sich nicht um "Schutzlosigkeit", sondern um eine erworbene, bzw. experimentell gesetzte Überempfindlichkeit handelt. Immerhin

---

5) vgl. P. P o r t i e r , C. R i c h e t , De l'action anaphylactique de certains vénins in: C.R. Soc. Biol. 54 (1902), 170 ff.

kam C. R i c h e t mit seinen Versuchen und deren Deutung den Tatsachen am nächsten. Seine Arbeit bildete gewissermaßen den Ausgangspunkt für zahlreiche Versuche vieler Forscher und brachte ihm 1913 den Nobelpreis für Medizin ein.

Um die Erforschung der Anaphylaxie machten sich in der Folge Wissenschaftler wie E. F r i e d b e r g e r, U. F r i e d e m a n n, H.H. D a l e, R o c h a e S i l v a und F. H a h n verdient. F r i e d b e r g e r vertrat die Theorie vom "Anaphylatoxin", einem hypothetischen Wirkstoff, der durch Bindung eines durch Antigenzufuhr gebildeten Präzipitins an erneut zugeführtes Antigen unter Verbrauch von Komplement entstehen sollte; er kämpfte also für die humorale Genese der Anaphylaxie, bzw. der Allergie und lehnte jede Zellbeteiligung ab. Der Engländer Sir H.H. D a l e verdrängte mit seiner Histamintheorie die Anaphylatoxintheorie, die jedoch um 1950 von H a h n und A. O b e r d o r f wieder aufgegriffen, allerdings in Beziehung zur Histamintheorie gesetzt wurde. D a l e 's Landsmann M. A r t h u s entdeckte das Phänomen der lokalen Anaphylaxie. Wir kennen heute das nach ihm benannte "Arthusphänomen", eine lokale aseptische Nekrose als Folge einer spezifischen Antigen-Antikörper - Reaktion. Histologisch handelt es sich dabei um Ödem, entzündliche Infiltration und Thrombosierung der Gefäße. Während seiner Versuche erkannte A r t h u s, daß neben der Verstärkung der Reaktion bei wiederholter Zufuhr von Fremdeiweiß auch die auslösenden Stoffe jeweils streng spezifisch sein müssen. E. L e t t e r e r und M. W e r n e r sahen später das "Arthusphänomen" als Musterbeispiel für die allergische Reaktion vom Frühtyp an.

Versuche, die Anaphylaxie auf passivem Wege zu übertragen, waren schon von W. W e i c h h a r d t (1901) sowie von P o r t i e r und R i c h e t (1902) gemacht worden. Erst R. O t t o (1872 - 1952) klärte auf, daß die passive Anaphylaxie durch Übertragung von Antikörpern geschieht. Damit war auch bewiesen, daß bei jeder Anaphylaxiereaktion Antikörper gebildet werden, und zwar nach Verstreichen einer Latenzzeit, die je nach Spezies unterschiedlich lange andauert. O t t o ging noch einen Schritt weiter und begründete auf Grund seiner Beobachtungen über Antigen-Antikörper-Reaktionen die Theorie von der zellulären Genese der Anaphylaxie. Bevorzugtes Tier für alle diese Versuche war das Meerschweinchen, welches eine

für den Beobachter einfache, gut sichtbare anaphylaktische Symptomatik bietet.

R. Doerr [6] vertrat als erster die Ansicht, daß Allergie und Anaphylaxie identische Begriffe sind, was für uns heute eine Selbstverständlichkeit ist in Anbetracht der Tatsache, daß allergische Antikörper nachgewiesen werden konnten. Vorher hatte man nur im Tierexperiment, also nur bei der Anaphylaxie Antikörper nachweisen können. Selbstversuche am Menschen führten C. Prausnitz und. H. Küstner durch, indem sie sich gegenseitig intrakutan injizierten. Hierbei kam ihnen zu Hilfe, daß Küstner eine hochgradige Allergie gegen Fischeiweiß hatte. Es gelang, diese Allergie auf passivem Wege auf Prausnitz zu übertragen, indem ihm Küstner - Serum injiziert wurde. Also müssen im Blute des Allergikers spezifische Substanzen - Antikörper - zirkulieren, die als auslösend für die allergischen Reaktionen anzusehen sind, die Reagine. Die passive Übertragung gelingt jedoch nicht nur auf parenteralem, sondern auch auf inhalativem Wege: z.B. wurde Serum eines Ei-Allergikers auf die Nasenschleimhaut eines Gesunden gebracht, der darauf Eier zu sich nahm - Folge war eine allergische Rhinopatie.

Im Zusammenhang mit den fast unzähligen Theorien und Einzelbeobachtungen zum Phänomen der Anaphylaxie wurde immer wieder folgende ebenso einfache wie wichtige komplementäre Beobachtung gemacht: nach überstandenem Schock reagiert das Versuchstier ebenso wie der Mensch über eine bestimmte Zeitspanne nicht auf erneute Zufuhr von homologem spezifischem Antigen mit Schock oder allergischer Symptomatik. Diesen Zustand der Reaktionslosigkeit bezeichnete A. Besredka [7] (1870 - 1940) als "Antianaphylaxie". Anknüpfend an die dualistische Anaphylaxie-Theorie Richet's entwickelte Besredka ein ähnlich dualistisches Modell für die Erklärung des Phänomens der "Antianaphylaxie": er postulierte die Existenz einer Substanz "Antisensibilisin", welche sich im Blute mit dem ebenfalls von ihm postulierten "Sensibilisin" verbinden und dieses unwirksam machen, d.h. sein Vordringen zu den Gehirnzellen verhindern sollte. Diese

---

6) Die Anaphylaxie, in: Die Immunitätsforschung. Bd. VI, passim.

7) Anaphylaxie et antianaphylaxie, in: Bases expérimentales. Masson, Paris 1917.

Bindung von "Sensibilisin" an "Antisensibilisin" und damit den Zustand der "Antianaphylaxie" könnte man nach B e s r e d k a durch wiederholte Gabe jeweils kleinster Antigenmengen erzielen. Wenngleich die Theorie vom "Antisensibilisin" heute als widerlegt gilt, war es B e s r e d k a doch gelungen, sensibilisierte Tiere durch protrahierte Gaben kleinster Mengen von Antigen vor dem Schock zu bewahren, unempfindlich, d.h. a n t i a n a p h y l a k t i s c h zu machen. Diese Methode ist die Grundlage für alle Verfahren der heute in der Praxis so wichtigen Desensibilisierung.

B

Eigene Untersuchungen zum Wesen des Phämomens "Antianaphylaxie".

I

Darstellung des theoretischen Ausgangspunktes der folgenden Untersuchungen:

Injiziert man einem Tier am Tage 1 ein bestimmtes Antigen und reinjiziert man das homologe Antigen nach Ablauf von 2 - 3 Wochen, so entwickelt sich binnen Sekunden ein Symptomenkomplex, der je nach Tierspezies verschiedenartig verläuft und den man als anaphylaktische Reaktion bezeichnet.

Das Meerschweinchen scheint das zum Studium der Anaphylaxie am besten geeignete Tier zu sein, da hier die allergische Reaktion in Form eines optisch leicht registrierbaren Schocks, in Form einer akuten asthmatischen Krise verläuft, die in einigen Minuten den Tod des Tieres zur Folge hat. Das anatomische Substrat des anaphylaktischen Schocks ist ein volumen pulmonum auctum, d.h. perakutes Lungenemphysem. Die anaphylaktische Reaktion des Meerschweinchens diente und dient auch gegenwärtig als Modell zum Studium verschiedener pathogenetischer und therapeutischer Probleme des humanan bronchialen Asthma.

Wenn das Meerschweinchen den anaphylaktischen Schock überlebt, so sind wir anschließend nicht mehr in der Lage, durch eine wiederholte Reinjektion des homologen Antigens eine neue anaphylaktische Reaktion auszulösen. Wir sprechen dabei vom Phämomen der Antianaphylaxie. Da es sich bei der Anaphylaxie um einen immunologischan Grundprozess handelt, nahm man bereits vor 60 Jahren an, daß die Ursache der Areaktivität nach Ablauf des anaphylaktischen Schocks in der Neutralisation bzw. Sättigung der disponiblen allergischen sessilen Antikörper liegt.

Die Grundlage jeder allergischen-anaphylaktischen Überempfindlichkeit ist die Synthese von spezifischen Antikörpern, die im konkreten Fall des Meerschweinchens zuerst freizirkulierend sind, d.h. einige Tage nach erfolgter Sensibilisierung im Blute nachweisbar sind. Später verschwinden

die Antikörper aus dem Blute, sie werden zellgebunden, sessil. Sie sind ubiquitär in allen Zellen und Geweben, so u.a. auch im Bronchialsystem nachweisbar. Die Identifizierung dieser zellgebundenen Antikörper erfolgt mit Hilfe der Schultz-Dale'schen Methode. Hierbei kommt es nach Zugabe des spezifischen Antigens zur Suspensionsflüssigkeit der dem sensibilisierten Tier entnommenen isolierten Organe bzw. Organfragmente (Uterushörner, Bronchialmuskulatur) zur kymographisch registrierbaren Kontraktion der glatten Muskulatur. Für diese allergische Reaktion isolierter Organe ist, wie für jede immunologische Erscheinung die strenge Spezifität bezeichnend. Etwa 3 Wochen nach erfolgter Sensibilisierung befindet sich das Meerschweinchen im Zustande der optimalen Überempfindlichkeit. Eine zu diesem Zeitpunkt vorgenommene Reinjektion des homologen Antigens führt in etwa 90 - 95 % der Fälle zu einem tödlich verlaufenden Schock.

Bei einer etwa 7 - 12 Tage nach Sensibilisierung, also zur Zeit der maximalen Antikörperkonzentration im Blute erfolgten Antigen-Reinjektion sind noch keine Schockerscheinungen zu verzeichnen. Dieses Experiment spricht eindeutig gegen die Rolle der freikreisenden und für die Rolle der sessil gewordenen Antikörper. Im Laufe der Wochen und Monate nimmt allmählich die anaphylaktische Schockbereitschaft ab, im Zuge der Abnahme der Menge der zellgebundenen Antikörper.

Bei der Reinjektion des Antigens kommt es zu einer Reaktion zwischen dem reinjizierten Antigen und dem sessilen Antikörper und diese auf der Zellmembran der Mastzelle sich abspielende Reaktion löst durch Induktion verschiedener Abwehrmechanismen die Freisetzung biologisch aktiver Substanzen, im Falle des Meerschweinchens in erster Linie die des Histamins aus. Es kommt infolge dieser Antigen-Antikörper-Reaktion, bzw. der explosionsartigen Freisetzung und Ausschüttung von Histamin, Heparin usw. zur Läsion und Ruptur der Mastzellen. Das Histamin bewirkt dann durch Anheftung an die Histaminreceptoren der Effektorzellen den Spasmus der glatten Muskulatur, eine akute Erweiterung der Kapillare eine starke Erhöhung der Kapillarpermeabilität usw.

Wie gesagt, hat man die Areaktivität des Organismus nach Ablauf des anaphylaktischen Schocks auf die Sättigung der disponiblen Antikörper zurückgeführt. Diese Erklärung hat man stets als eine Tatsache akzeptiert, obwohl diese Arbeitstheorie eine entscheidende Lücke aufweist: Führt man an isolierten Organen von Tieren, die einen anaphylaktischen Schock durchgemacht haben, die schon erwähnte Schultz-Dale'sche Versuchsanordnung durch, so erhält man zum Beispiel an Uterushörnern oder Bronchien in einer beträchtlichen Prozentzahl der Fälle nach Zugabe des homologen Antigens eine positive Reaktion; d.h. eine Kontraktion der glatten Muskulatur, obwohl nach Ablauf des anaphylaktischen Schocks eine allgemeine allergische Reaktion mit Hilfe intravenös oder intracardial erfolgter Antigen-Reinjektion nicht mehr auslösbar ist.

Eine logische Erklärung für diese Diskrepanz wäre, daß es im Verlauf des anaphylaktischen Schocks nicht zur Absättigung aller disponiblen sessilen Antikörper kommt, die zurückgebliebene Antikörpermenge jedoch nicht mehr ausreicht, auf eine erneute Antigen-Reinjektion mit optisch registrierbaren klinischen allgemeinen Schocksymptomen zu reagieren. Die kymographisch registrierbare Kontraktion der isolierten Organe im Schultz-Dale'schen Versuch würde demnach auf der Präsenz nicht neutralisierter Antikörpermengen beruhen.

Ich habe mir zur Aufgabe gestellt, dem feineren Mechanismus des Phänomens "Antianaphylaxie" nachzugehen und in erster Linie aufzuklären, ob die nach einem anaphylaktischen Schock erfahrungsgemäß auftretende Areaktivität mit einer Sättigung disponibler sessiler Antikörper zusammenhängt.

Es kommen theoretisch folgende Mechanismen beim Zustandekommen der Antianaphylaxie in Frage:

1.) Sättigung aller bzw. der Mehrzahl der zellgebundenen Antikörper anlässlich der Reinjektion des spezifischen Antigens.

2.) Die Ruptur der Mastzellen, genauer der meisten Mastzellen im Zuge des allgemeinen anaphylaktischen Schocks.

Da die Mastzellen die Hauptquelle des Histamins repräsentieren, wäre es theoretisch denkbar, daß die Antianaphylaxie des Tieres auf dem Untergang der Histaminspeicherzellen beruht. In diesem Falle würde die Antianaphylaxie auf der Absenz der Mastzellen beruhen. Es wäre theoretisch vorstellbar, daß es zwar bei einer erneuten Antigen-Reinjektion in der Phase der Areaktivität eine Reaktion zwischendem Antigen und dem noch anwesenden Antikörper gibt, jedoch würde diese Reaktion infolge der geringen Zahl der intakten Mastzellen nicht zur Freisetzung jener Histaminmengen führen, die zur Manifestation allergischer Symptome genügen.

3.) Es kann sich theoretisch auch um eine vorübergehende, näher nicht definierbare "Blockade" der Histaminreceptoren der Effektorzellen handeln. Es wäre vorstellbar, daß es zwar in der Phase der Antianaphylaxie zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion und Freisetzung von Histamin kommt, das letztere jedoch infolge der Blockade der spezifischen Histaminrezeptoren periphere Wirkungen nicht zu entfalten imstande ist.

4.) Es wäre auch denkbar, daß die Areaktivität der Organismen irgendwie mit der anläßlich des anaphylaktischen Schocks auftretenden Histamin~~in~~intoxikation zusammenhängt. Es ist bekannt, daß jede Histaminämie eine reflektorische Ausschüttung der kompensatorisch wirkenden Katecholamine herbeiführt.

II.

Beschreibung und Wertung der durchgeführten Einzeluntersuchungen.

1.) Untersuchung zur Frage des Grundphänomens der Antianaphylaxie.

a) Unsere Absicht war hier, die inzwischen klassisch gewordenen Erkenntnisse über das Phänomen "Antianaphylaxie" einer erneuten kritischen Prüfung zu unterziehen.
Der Verlauf der Experimente war folgender:
96 Meerschweinchen wurden am Tage 1 mit je 0,5 ml Pferdeserum subcutan sensibilisiert und 21 Tage später mit je 0,2 ml des homologen Antigens intracardial reinjiziert. Wir haben 0,2 ml statt der üblichen 0,3 ml Pferdeserum gewählt, die in fast allen Fällen zu tödlichen Schockerscheinungen führen, um die Mortalitätsrate der Meerschweinchen zu senken. Bei einer Anzahl der den anaphylaktischen Schock überlebenden Meerschweinchen erfolgte die zweite Reinjektion des homologen Antigens 6, bei weiteren Gruppen 10, 15, 21 Tage nach der ersten Reinjektion.

Tabelle 1

Prüfung des Grundphänomens "Antianaphylaxie".

Reaktionsstärke	96 Meerschweinchen 1. Reinjektion	12 Meerschweinchen 2.Reinjektion 6 Tage danach	15 Meerschweinchen 3.Reinjektion 10 Tage danach	12 Meerschweinchen 4.Reinjektion 15 Tage danach	13 Meerschweinchen 5.Reinjektion 21 Tage danach
0	-	11	7	-	-
+	-	1	3	1	-
++	-	-	3	3	-
+++	-	-	2	2	1
++++	52	-	-	3	3
✝	44	-	-	3	9

b) Es ist aus der Tabelle ersichtlich, daß nach der ersten Reinjektion des homologen Antigens eine Areaktivität der Tiere besteht. Je größer der zeitliche Abstand zwischen der ersten und der zweiten Reinjektion ist, um so intensiver verläuft der anaphylaktische Schock.

Wir konnten auf diese Weise die aus der Literatur bekannte Existenz des Phänomens Antianaphylaxie voll bestätigen.

2.) Untersuchung anhand der Schultz-Dale'schen Versuchsanordnung, ob nach Ablauf eines allgemeinen anaphylaktischen Schocks sessile Antikörper noch vorhanden sind.

a) 50 Meerschweinchen wurden am Tage 1 mit 0,5 ml Pferdeserum subcutan sensibilisiert.

21 Tage später erfolgte die intracardiale Reinjektion mit 0,3 ml Pferdeserum.

Die Uterushörner wurden allen Meerschweinchen nach Ablauf des Schocks entnommen und die Präsenz der zellgebundenen Antikörper wurde im Schultz-Dale'schen Versuch nach Zugabe des Pferdeserums kymographisch geprüft bzw. registriert. Der anaphylaktische Schock verlief in 48 von 50 Fällen tödlich, in 2 Fällen wurde ein protrahierter schwerer Schock beobachtet. Die Schultz-Dale'schen Versuche wurden an Uterushörnern der 48 verendeten Tiere vorgenommen.

Tabelle 2

Nachweis der sessilen Antikörper im Schultz-Dale'schen Versuch nach Ablauf des tödlichen anaphylaktischen Schocks.

Schultz-Dale'sche Reaktion	in 48 Fällen
negativ	4
positiv	44

b) Demnach ist festzustellen, daß nach Auslösung des letal verlaufenden allgemeinen anaphylaktischen Schocks noch sessile Antikörper in überlebenden Organen vorhanden sind.

3.) Untersuchung zur Frage des Schicksals der Mastzellen kurz nach Ablauf des anaphylaktischen Schocks und in der Zeit danach.

a) 30 Meerschweinchen wurden am Tage 1 mit 0,5 ml Pferdeserum subcutan sensibilisiert und 3 Wochen später mit 0,2 ml intracardial reinjiziert. Bei Reinjektion von 0,2 ml Pferdeserum statt der üblichen 0,3 ml treten zwar erfahrungsgemäß schwere Schockerscheinungen auf, die Mortalität beträgt jedoch nicht 90 - 95 % sondern nur etwa 50 %. Bei 12 von 30 Tieren verliefen die anaphylaktischen Schocks tödlich, bei 18 mit einer ++++ Intensität. Die Untersuchung der Mastzellen erfolgte gruppenweise, zuerst 1 Tag nach überstandenem Schock, dann 4, 8, 12, 16 und 21 Tage nach der Schockauslösung, bei je 3 Tieren.

Es war festzustellen, daß die anaphylaktische Reaktion die Ruptur der großen Mehrzahl der Mastzellen hervorruft, bei den 1 Tag nach dem anaphylaktischen Schock untersuchten Tieren blieb nur etwa 1/10 aller Mastzellen intakt. Je größer der zeitliche Abstand zwischen der Schockauslösung und der histologischen Untersuchung war, um so größer war die Zahl der neugebildeten und intakten Mastzellen.

Tabelle 3

Reinjektion der 30 am Tage 1 mit 0,5 ml Pferdeserum sensibilisierten Meerschweinchen, am Tage 21 mit 0,2 ml intracardial.

Reaktionsstärke	Anzahl der Tiere
++++	18
✝	12

b) Demnach ist festzustellen, daß der allgemeine anaphylaktische Schock die Ruptur der Mehrzahl der Mastzellen verursacht. Die Areaktivität des Organismus in der Phase der Antianaphylaxie hängt mit großer Wahrscheinlichkeit u.a. auch mit der Absenz und Reduktion der histaminbildenden und -speichernden Mastzellen zusammen.

4.) Untersuchungen zu der Frage, ob die Antianaphylaxie möglicherweise auch mit der anläßlich des anaphylaktischen Schocks zustandekommenden Histaminintoxikation zusammenhängt.

a) Es wäre denkbar, daß die receptive Substanz für Histamin infolge der akuten Histaminintoxikation auf irgendwelche Weise "blockiert" oder "inaktiviert" wird. In diesem Falle würde die anläßlich einer neuen Antigenreinjektion erfolgte Histaminfreisetzung in der Phase der Antianaphylaxie zu keinen Schockerscheinungen führen.

In diesem Experiment wurden 78 Meerschweinchen mit je 0,5 ml Pferdeserum am Tage 1 subcutan sensibilisiert. 21 Tage später erfolgte zuerst die Injektion mit 2 mg Phenergan / kg Körpergewicht intraperitoneal und 45 Minuten später die intracardiale Reinjektion von 0,2 ml homologen Antigens. Unser Ziel war es, mit Hilfe des polyvalenten Antihistaminicums - des Phenergan - auf kompetitivem Wege die Histaminreceptoren der Effektorzellen zu blockieren und auf diese Weise die anläßlich der ersten Antigenreinjektion sonst regelmäßig zustandekommende Histaminintoxikation zu verhindern. Sollte die "Blockade" oder eine gewisse Strukturveränderung der Histaminreceptoren für die Antianaphylaxie mitverantwortlich sein, so wäre das Auftreten der Antianaphylaxie mit Hilfe der Phenergan-Abschirmung eventuell zu verhindern.

50 von 78 sensibilisierten und 3 Wochen später reinjizierten Meerschweinchen blieben ohne jegliche Schockerscheinungen. Die ohne Schockerscheinungen gebliebenen oder mit leichten Schockerscheinungen reagierenden Meerschweinchen wurden 6, 10, 15 und 21 Tage später erneut reinjiziert.

Wenn unsere Arbeitshypothese bezüglich der "Inaktivierung" der Histaminreceptoren richtig ist, so wären anaphylaktische Schocks auch in der Phase der Antianaphylaxie zu erwarten.

Tabelle 4

Versuch, die Antianaphylaxie mit Hilfe des anläßlich der ersten Antigen-Reinjektion verabreichten Antihistamins zu beeinträchtigen.

Reaktionsstärke	78 M.S. ‖ Sensibilisierung Phenergan Reinjektion	15 M.S. ‖ 6 Tage danach erneute Reinjektion	15 M.S. ‖ 10 T. danach erneute Reinjekt.	15 M.S. ‖ 15 Tage danach erneute Reinjekt.	24 M.S. ‖ 21 Tage danach erneute Reinjekt.
0	50	13	11	-	- (-)
+	16	2	2	2	- (-)
++	3	-	1	2	- (-)
+++	1	-	1	3	(5)
++++	2	-	-	4	(4)
┼	6	-	-	4	(15)

b) Aus der Tabelle ist zu entnehmen, daß die im Antihistaminschutz vorgenommene erste Antigen-Reinjektion des homologen Antigens nicht das Phänomen der Antianaphylaxie zu modifizieren vermochte. Unsere Arbeitshypothese bezüglich ~~bezüglich~~ der gewissen "Inaktivierung" der histamin-receptiven Substanz durch den anaphylaktischen Schock und durch die Histamineliminierung konnte demnach nicht bestätigt werden.

Hier sei noch vollständigkeitshalber erwähnt, daß die im Phenerganschutz bei einigen wenigen Tieren aufgetretenen Schockerscheinungen protrahiert verliefen und daß der bei 6 Tieren erfolgte Exitus erst ca 1/2 bis 6 Stunden statt 2 - 3 Minuten nach Antigen-Reinjektion eintrat.

5.) Ergänzende Untersuchungen zu der Frage, ob sich die Histaminreaktivität der Tiere in der Antianaphylaxie modifiziert bzw. ob die Reaktivität der Histaminreceptoren infolge des anaphylaktischen Schocks beeinträchtigt wird.

a) Es wurde die Histaminempfindlichkeit der Meerschweinchen in der Antianaphylaxie mit Hilfe der inhalierten 2 %igen Histaminlösung bei einem Druck von 0,1 atü untersucht. Es wurde die sogenannte Kollapszeit der Tiere mit Stoppuhr gemessen, d.h. die Zeit, die zwischen dem Beginn der Histaminhalation und dem Kollaps der Meerschweinchen verging.

88 Meerschweinchen wurden am 1. Tag mit je 0,5 ml Pferdeserum subcutan sensibilisiert und 3 Wochen später mit 0,2 ml intracardial reinjiziert.
3 und 7 Tage danach erfolgte an den am Leben gebliebenen 31 bzw. 32 Meerschweinchen die Prüfung der Histaminreaktivität mit der oben angegebenen Methode.

Tabelle 5

Prüfung der Histaminreaktivität der Tiere in der Phase der Antianaphylaxie.

Kollaps-zeit	35 reine Kontrollen Histamininhalation nicht sensibilisiert nicht reinjiziert	31 Meerschweinchen Histamininhalation 3 Tage nach Antigen-Reinjektion	32 Meerschweinchen Histamininhalation 7 Tage nach Antigen-Reinjektion
20'	--	2	--
25'	8	6	4
30'	17	15	19
35'	8	5	5
40'	2	3	4
45'	--	--	--
50'	--	--	--

b) Es ist aufgrund dieser Versuchsergebnisse festzustellen, daß die Histaminreaktivität der Meerschweinchen nach überstandenem anaphylaktischen Schock unverändert bleibt. Mit anderen Worten: Die Zellrezeptoren für das Histamin werden in ihrer Funktionstüchtigkeit durch den anaphylaktischen Schock nicht modifiziert.

Wir haben in dieser Richtung noch folgende ergänzende Experimente durchgeführt:

Wie bereits gesagt, ist es theoretisch denkbar, daß die Antianaphylaxie, d.h. das Nichtvermögen der einmal reinjizierten und geschockten Tiere auf eine wiederholte Zufuhr des spezifischen Antigens mit neuem anaphylaktischen Schock zu reagieren, nicht so sehr auf die Sättigung aller disponiblen sessilen Antikörper als auf eine bestimmte Areaktivität bzw. Blockade der Histaminreceptoren der Effektorzellen zurückzuführen ist.

Wir wissen bereits aus den Schultz-Dale'schen Versuchen, daß bei der Reinjektion des homologen Antigens nicht alle zellständigen Antikörper neutralisiert werden. Es ist denkbar, daß die in der Phase der Antianaphylaxie vorgenommene erneute Antigen-Reinjektion wegen der relativ geringen nicht gesättigten Antikörpermenge zur Freisetzung effektiver Histaminquanten nicht ausreicht.

Es ist aus der Literatur bekannt, daß der H S T (histamin sensitizing factor) der Pertrussis-Keime die Histaminempfindlichkeit der Meerschweinchen, Mäuse und Ratten erheblich, um das zehn- bis zwanzigfache steigert.

a) Wir versuchten mit Hilfe der Pertrussis-Vakzine die Reaktivität der Effektorzellen gegenüber den vermutlich in der Antianaphylaxie-Phase freigesetzten geringen Histaminmengen zu erhöhen und auf diese Weise den Zustand der Antianaphylaxie zu durchbrechen.
Der Verlauf der Experimente war folgender:
Sensibilisierung von 87 Meerschweinchen mit je 0,5 ml Pferdeserum am 1. Tag.
Reinjektion des homologen Antigens (0,2 ml) intracardial 21 Tage später.
Die am Leben gebliebenen 56 Meerschweinchen erhielten 6 Tage

nach überstandenem anaphylaktischen Schock 7 Milliarden abgetötete Pertussis-Keime intraperitoneal.
Die erneute Antigen-Reinjektion von 0,2 ml Pferdeserum erfolgte 24 Stunden danach.

Tabelle 6

Die Wirkung der Pertussis-Behandlung auf den Zustand der Antianaphylaxie.

Schockintensität	56 Meerschweinchen 1.Reinjektion am Tage 1 Pertussis 6 Tage danach 2.Rein/jektion 24 Std. danach	30 Kontrollmeerschweinchen 1.Reinjektion am Tage 1 2. Reinjektion 7 Tage danach
0	16	27
+	15	3
++	12	-
+++	9	-
++++	2	-
┼	2	-

b) Es ist aus der Tabelle 6 ersichtlich, daß die Pertussis-Verabreichung in der Phase der Antianaphylaxie imstande ist, die Areaktivität des Organismus bis zu einem bestimmten Grade aufzuheben.

Dies geschieht wahrscheinlich durch erhebliche Erhöhung der Empfindlichkeit der Effektorzellen gegenüber dem anläßlich der zweiten Reinjektion aus den noch intakt gebliebenen Mastzellen freigesetzten geringen Histaminmengen, die sonst nicht genügen, optisch registrierbare Schockerscheinungen hervorzurufen.

6. Untersuchungen zu der Frage, ob die Phase der Antianaphylaxie die anaphylaktische Schockbereitschaft der passiv sensibilisierten und reinjizierten Tiere beeinträchtigt.

a) 84 Meerschweinchen wurden am Tage 1 mit 0,5 ml Pferdeserum subcutan sensibilisiert und 21 Tage danach mit je 0,2 ml homologen Antigens intracardial reinjiziert.

48 Stunden später erfolgte bei 46 am Leben gebliebenen Meerschweinchen die passive Sensibilisierung mit intraperitoneal verabreichten 3 ml Kaninchen-Antipferdeserum-Globulin in einem Titer von 1 : 2048.

24 Stunden danach haben wir die intracardiale Reinjektion von 0,2 ml Pferdeserum an 46 Meerschweinchen vorgenommen.

Zur Kontrolle wurden 28 Meerschweinchen passiv mit je 3 ml Kaninchen-Antipferdeserum-Globulin in einem Titer von 1 : 2048 am Tage 1 sensibilisiert.
24 Stunden später wurde die Reinjektion von 0,2 ml Pferdeserum intracardial vorgenommen.

Tabelle 7

Beeinflusst die Phase der Antianaphylaxie die anaphylaktische Schockbereitschaft der passiv sensibilisierten und reinjizierten Meerschweinchen?

Reaktionsstärke	84 Meerschweinchen Sensibilisierung Reinjektion	46 Meerschweinchen passive Sensibilisierung Reinjektion	28 Kontrollmeerschweinchen passive Sensibilisierung Reinjektion
0	-	-	-
+	-	2	-
++	1	8	3
+++	6	13	3
++++	39	16	8
†	38	6	14

b) Es i st aufgrund dieser Versuchsergebnisse folgendes festzuhalten:

1.) Die aktiv sensibilisierten und reinjizierten Meerschweinchen lassen sich demnach i-m Zustande der Antianaphylaxie passiv sensibilisieren und anaphylaktisieren.

2.) Die auf passivem Wege sensibilisierten und reinjizierten Meerschweinchen zeigen jedoch eindeutig Schocksymptome geringerer Intensität als die Kontrollgruppe von passiv sensibilisierten und reinjizierten Tieren.

3.) Das Phänomen der Antianaphylaxie ist demnach allein mit der Sättigung der sessilen Antikörper nicht zu erklären.

4.) Die wahrscheinliche Ursache der geringeren Schockintensität ist in der Reduktion histaminspeichernder Mastzellen im Zuge des aktiven anaphylaktischen Schocks zu suchen.

C.

Schlußfolgerung aus den vorangegangenen Versuchen für die "Erklärung des Wesens der Ana-Phylaxie".

Wir haben eingangs die Existenz des Phänomens Antianaphylaxie in eigenen Versuchen bestätigt.

Das sensibilisierte Meerschweinchen ist in den Tagen nach Auslösung des anaphylaktischen Schocks nicht in der Lage, auf erneute Zufuhr von spezifischem Antigen mit einem anaphylaktischen Schock zu reagieren. Eine Anzahl der Tiere ist bereits wieder 10 Tage nach Ablauf des Schocks imstande, auf eine wiederholte Antigen-Reinjektion mit leichten Schocksymptomen zu reagieren. Die anaphylaktische Schockbereitschaft nimmt mit der Zeit zu. 21 Tage nach dem ersten Schock verläuft bereits der Schock mit der bei Meerschweinchen gewohnten starken Intensität.

Im weiteren wurde mit Hilfe der Schultz-Dale'schen Versuchsanordnung nachgewiesen, daß in isolierten überlebenden Organen - in unserem Falle im Uterushorn der Meerschweinchen - nach Auslösung des anaphylaktischen Schocks noch sessile Antikörper vorhanden sind. Das bedeutet u.a., daß erstens nicht alle sessilen allergischen Antikörper bei der Schockauslösung gesättigt wurden und zweitens, daß bei der Antigen-Antikörper-Reaktion nicht alle histaminspeichernden Mastzellen rupturieren.

In dem geringen Quantum der nicht gesättigten zellgebundenen Antikörper und in der geringen Zahl der nicht lädierten und intakt gebliebenen Mastzellen ist die Ursache dafür zu suchen, daß die in der Antianaphylaxie-Phase ausgelöste allergische Reaktion zu keinen optisch registrierbaren Schocksymptomen führt. Für diese Annahme sprechen auch unsere Versuche, in denen es uns gelungen ist, durch Erhöhung der Histaminempfindlichkeit des Meerschweinchens mittels der Pertussis Vakzine den Zustand der Antianaphylaxie zu modifizieren.

In der dritten Experimentenreihe haben wir den Nachweis erbracht, daß beim letal verlaufenden anaphylaktischen Schock die große Mehrzahl der histaminbildenden und -speichernden

Mastzellen geschädigt wird und daß es erst im Zuge der Periode der Antianaphylaxie zur allmählichen Neubildung der Mastzellen kommt.

Unsere Annahme, daß eine im Zuge des anaphylaktischen Schocks bzw. der Histaminintoxikation auftretende Änderung der Reaktivität der histaminrezeptiven Substanz für die Antianaphylaxie mitverantwortlich sein könnte, hat sich nicht bestätigt.

Das anlässlich der ersten Reinjektion verabreichte Antihistaminicum - das Phenergan - vermochte nicht, den anti-anaphylaktischen Zustand zu ändern.

In diesem Sinne sind auch weitere experimentelle Ergebnisse zu interpretieren:

Die Histaminreaktivität der Meerschweinchen ändert sich nach der Schockauslösung in keiner Weise. Die Reaktivität des Meerschweinchens gegenüber dem inhalierten Histamin hat sich nach ausgelöstem anaphylaktischen Schock nicht verringert.

In der nächsten Versuchsreihe stellten wir fest, daß die anaphylaktische Schockbereitschaft der aktiv sensibilisierten und reinjizierten Meerschweinchen, die in der Phase der Antianaphylaxie passiv sensibilisiert wurden, erhalten bleibt. Die auf passivem Wege sensibilisierten Meerschweinchen zeigen lediglich in der Antianaphylaxie-Phase Schockerscheinungen geringerer Intensität als während des ersten Schocks. Dies hängt wahrscheinlich mit der kleinen Zahl der intakt gebliebenen Mastzellen zusammen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, daß die Anti-anaphylaxie teils auf der Sättigung der Mehrzahl der disponiblen sessilen Antikörper und teils auf der Ruptur der Mehrzahl der histaminspeichernden Mastzellen beruht.

LITERATURVERZEICHNIS

BESREDKA, A. Anaphylaxie et antianaphylaxie. Bases e
périmentales, Masson, Paris 1917.

BLITTERSDORF, F. Zur Geschichte der Serumkrankheit. Sud-
hoffs Arch. Gesch. Med. 36 (1952), 149.

DOERR, R. Die Anaphylaxie. In: Die Immunitätsfor-
schung. Bd. VI, Springer, Wien 1950.

Die Allergie. In: Die Immunitätsfor-
schung. Bd. VIII, Springer, Wien 1951.

HANSEN, K./ WERNER, M. Lehrbuch der klinischen Allergie,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967.

RICHET, C./ PORTIER, P. De l'action anaphylactique de certains
vénins. C.R. Soc. Biol. 54 (1902), 170.

SCHADEWALDT, H. Zur Geschichte der experimentellen Ana-
phylaxie. Dtsch. med. Wschr. 85 (1960),
1987.

Die Entdeckungsgeschichte der Ana-
phylaxie. [illegible] Berl. Med. 14
(1963) 618.

Die Geschichte des Heufiebers. Jahresbe
Allergikerbund(1962), 55.

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Professor Dr. G. Filipp (Saarbrücken) für die Überlassung des Themas und für seine wohlwollende Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Versuche, sowie den Herren Professor Dr. E. Weiss (Gießen) und Chefarzt Dr. W. Herzog (Saarbrücken) für die Anfertigung der histologischen Schnitte.

L E B E N S L A U F

Am 7. Januar 1942 wurde ich in Aachen als Tochter des Architekten Karl Köhler und seiner Ehefrau Nelly, geb. Hütte, geboren.

Nach Ablegung des Abiturs 1961 an dem neusprachlichen Martin-Butzer-Gymnasium in Dierdorf bei Koblenz begann ich mein medizinisches Studium im Sommersemester 1961 an der Universität des Saarlandes und setzte es - abgesehen von einer durch Krankheit und Tod meiner Mutter bedingten Unterbrechung - an den Universitäten von Heidelberg, Würzburg und Köln fort. Die ärztliche Vorprüfung habe ich im Sommersemester 1963 an der Universität von Heidelberg, das medizinische Staatsexamen im Wintersemester 1969/70 an der Universität in Köln abgelegt.

Während meiner Medizinal-Praktikantenzeit war ich im Städtischen Krankenhaus von Saarlouis und an der Klinik Rotes Kreuz in Saarbrücken beschäftigt. Meine Facharztausbildung in Innerer Medizin habe ich im Januar 1971 an der Geriatrischen Klinik SONNENBERG in Saarbrücken begonnen, wo ich zur Zeit noch tätig bin.

Seit Januar 1971 bin ich verheiratet mit Dr. jur. Karlludwig Batsch, Richter am Landgericht Saarbrücken.

St. Ingbert, im Juni 1971